

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公表特許公報(A)

平4-500798

⑬ 公表 平成4年(1992)2月13日

⑭ Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 31/70  
9/00

識別記号  
ABE

庁内整理 号  
9164-4C  
7624-4C  
7624-4C※

審査請求 未請求  
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 16 頁)

⑮ 発明の名称 硫酸化糖類の用途

⑯ 特 願 平1-501022

⑰ 翻訳文提出日 平2(1990)6月20日

⑱ 出 願 昭63(1988)12月21日

⑲ 国際出願 PCT/DK88/00217

⑳ 国際公開番号 WO89/05646

㉑ 国際公開日 平1(1989)6月29日

優先権主張 ㉒ 1987年12月21日㉓ デンマーク(DK)㉔ 6740/87

㉕ 発 明 者 パールーシャロム, ダニエル デンマーク、デイケー-2980、コツケダール、リベゲンゲット 21  
3

㉖ 出 願 人 ブーク メディテック エイ デンマーク、デイケー-2900 ヘレラップ、ストランドバイエン  
/エス 122

㉗ 代 理 人 弁理士 野河 信太郎

㉘ 指 定 国 AT, AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CF(広域特許), CG(広域特許), CH, CH(広域特許), CM(広域特許), DE, DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB, GB(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広域特許), MW, NL, NL(広域特許), NO, RO, SD, SE, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許), TG(広域特許), US

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 炎症もしくは感染症の発現の予防もしくは治療、非腫瘍の術後性もしくは悪性疾患の治療もしくは予防、皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の刺激もしくは火傷の予防もしくは治療、または皮膚、結合組織もしくは粘膜の老化の予防もしくは治療のために、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非胃腸粘膜面もしくは非口腔粘膜面に局所塗布するか、または動物もしくはヒトの、関節を含む組織への注射もしくは外科手術の創傷もしくは体腔への移植を行うための医薬；または伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾患の治療もしくは予防のために全身注射をする医薬を；製造するための、硫酸化糖、その塩もしくは誘導体の用途。

2. 糖が、単糖、オリゴ糖もしくは多糖である請求項1記載の用途。

3. 単糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される請求項2記載の用途。

4. オリゴ糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項2記載の用途。

5. 多糖が、デキストラン、ヘパリン、デルマタン、プロテオデルマタン、ヘパリン、コンドロイチン、アミロース、グルコサミン、グリコサミノグリカン、およびムコ多糖もしくはそのサブユニットからなる群から選択される請求項2記載の用途。

6. 硫酸化糖が、非硫酸化多糖の、例えばヒアルロン酸と組合

わされる請求項1記載の用途。

7. 糖が、ポリ硫酸化糖の、特に硫酸化糖である請求項1～6のいずれか一つに記載の用途。

8. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請求項7記載の用途。

9. 硫酸化糖が、増化されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属(例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム)またはアルミニウム、亜鉛、銅、リチウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基(例えばアミノ酸)である請求項1記載の用途。

10. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項8記載の用途。

11. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム塩であるスクラルファートである請求項8記載の用途。

12. 医薬が、皮膚もしくは粘膜への局所適用に適切な、例えば、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗剤、乳剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレッシングもしくはオストミープレートの形態である請求項1～11のいずれか一つに記載の用途。

13. 医薬が、製剤に対して、0.001～99重量%、一般に0.01～75重量%、さらに一般に0.1～20重量%特に1～10重量%の量

の硫酸化糖からなる局所用製剤の形態である請求項1〜12のいずれか1つに記載の用途。

14. 局所用製剤が、1日に1〜10回塗布されるようになっている請求項13記載の用途。

15. 粘膜が、腔、鼻もしくは口の粘膜である請求項1記載の用途。

16. スクラルファートが、非硫酸化多糖の例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項15記載の用途。

17. 医薬が、製剤に対して、スクラルファートを、0.1〜99重量%、好ましくは10〜75重量%および最も好ましくは25〜65重量%含有する局所用製剤の形態である請求項15または16に記載の用途。

18. 医薬が、洗眼液、タンポン、洗浄浄用懸濁液、外用殺菌剤もしくはトローチ、外用のクリームもしくはゲルもしくは軟膏、鼻用挿入剤、鼻用の滴剤もしくはスプレー剤、鼻用の軟膏もしくはゲル剤、または眼用滴剤、眼用塗布剤、眼用ゲル剤もしくは鼻用挿入剤のような、腔、鼻、もしくは眼への塗布に用いるのに適切な形態である請求項17記載の用途。

19. 硫酸化糖もしくはその塩もしくは結晶を、医薬として許容される担体もしくは賦形剤とともに含有する、特に、皮膚、非胃腸粘膜面、非口腔粘膜面または非膀胱粘膜面に局所塗布するための医薬製剤。

20. 鼻、呼吸器官、眼、耳、腔、外陰部の粘膜：くちびると肛門周辺領域のような境界領域：および皮膚に局所塗布するよう

例えば（アミノ酸）である請求項19または20記載の医薬製剤。

29. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項28記載の用途。

30. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム錯塩であるスクラルファートである請求項28記載の用途。

31. 皮膚への局所適用に適切な、例えば、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗布剤、乳濁液剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスチック、パッド、ドレッシングもしくはオストミープレートのような形態か、または溶液剤もしくは懸濁液剤のような全身注射に適切な形態である請求項18〜20のいずれか1つに記載の医薬製剤。

32. 硫酸化糖を、製剤に対して0.001〜99重量%、一般に0.01〜75重量%、さらに一般に0.1〜20重量%、とくに1〜10重量%の量で含有する局所用製剤の形態か、または硫酸化糖を、溶液剤もしくは懸濁液剤に対して、0.01〜75重量%、より一般的に0.1〜20重量%、とくに0.5〜10重量%の濃度で含有する溶液剤もしくは懸濁液剤の形態である請求項19〜21のいずれか1つに記載の医薬製剤。

33. 非膀胱の癌もしくは癌性疾患の予防もしくは治療：皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の刺激もしくは火傷の予防もしくは治療：または皮膚、結合組織もしくは粘膜の老化の予防もしくは治療を行うために：皮膚、粘膜もしくは組織に対して

設計されている請求項19記載の医薬製剤。

34. 糖が、単糖、オリゴ糖または多糖である請求項19または20記載の医薬製剤。

35. 単糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される請求項21記載の医薬製剤。

36. オリゴ糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項21記載の医薬製剤。

37. 多糖が、デキストラン、ヘパリン、デルマタン、プロテオデルマタン、ヘパリン、コンドロイチン、アミロース、グルコサミン、グリコサミノグリカン、およびムコ多糖もしくはそのサブユニットからなる群から選択される請求項21記載の医薬製剤。

38. 硫酸化糖が、非硫酸化多糖の例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項19または20に記載の医薬製剤。

39. 糖が、ポリ硫酸化糖の特に硫酸化糖である請求項19〜25のいずれか1つに記載の医薬製剤。

40. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請求項26記載の医薬組成物。

41. 硫酸化糖が、錯化されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム）またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基（例

治療もしくは予防上有効な量の硫酸化糖もしくはその塩もしくは結晶を塗布することからなる、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非胃腸粘膜面もしくは非口腔粘膜面の炎症もしくは感染症の発現を予防もしくは治療する方法。

42. 硫酸化糖またはその塩もしくは結晶の治療上もしくは予防上有効な量を、動物もしくはヒトに全身的に注射することからなる、動物もしくはヒトの、伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾患を予防もしくは治療する方法。

43. 糖が、単糖、オリゴ糖もしくは多糖である請求項22または34に記載の方法。

44. 単糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される請求項25記載の方法。

45. オリゴ糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項25記載の方法。

46. 多糖が、デキストラン、ヘパリン、デルマタン、プロテオデルマタン、ヘパリン、コンドロイチン、アミロース、グルコサミン、グリコサミノグリカン、およびムコ多糖もしくはそのサブユニットからなる群から選択される請求項25記載の方法。

47. 硫酸化糖が、非硫酸化多糖の、例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項22または34に記載の方法。

48. 糖が、ポリ硫酸化糖の、特に硫酸化糖である請求項23〜29のいずれか1つに記載の方法。

49. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請

請求項40記載の方法。

42. 硫酸化糖が、結晶されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム）またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基（例えばアミノ酸）である請求項33または34に記載の方法。

43. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項41記載の方法。

44. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム塩であるスクラルファートである請求項41記載の方法。

45. 硫酸化糖もしくはその塩もしくは糖体が、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗剤、乳濁液剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレッシングもしくはオストミープレートとして適用される請求項32および35～38のいずれか一つに記載の方法。

46. 硫酸化糖が、1日に1～10回塗布される請求項45記載の方法。

47. 硫酸化糖もしくはその塩もしくは糖体を、培養物の増殖増地に添加することからなる組織培養物を増殖させる方法。

群の薬剤、および免疫抑制剤、クロロキン、ペニシラミンおよび金塩のような薬剤がある。

NSAIDは、化学的に異種の医薬群であり、主として芳香族の置換カルボン酸で構成されている。この薬剤は、薬理的に、抗炎症、解熱および鎮痛の効果を有し、そしてプロスタグランジンの合成を阻害し、血小板の凝集を低下させる。NSAIDの作用モードはまだ十分に理解されていないが、NSAIDは1つ以上の炎症媒介物質を阻害することが知られている。しかし、プロスタグランジン合成の阻害と抗炎症効果には十分な相関関係はない。NSAIDに対する主な適応症は、リウマチ症であるが、特に支持組織中の炎症作用が疼痛と関節強直を起こす場合である。さらにその鎮痛効果は、月経困難症、尿石症などのような、プロスタグランジン阻害効果を利用できる患者の慢性疼痛を軽減するのに利用することができる。またインドメタシンを含むいくつかの薬剤は、各種の皮膚病を治療するために皮膚に局所的に使用され、また眼に局所的に用いる抗炎症剤としても使用されている。

NSAIDを使用すると広いスペクトルの副作用が起こる。肝臓でしばしば致命的な血液疾患が見られる場合が多く、特にフェニルブタゾンを使用すると起こり、またフェニルブタゾン、サリチル酸塩およびインドメタシンを用いると、共通して胃腸に副作用が起こる。アレルギー反応はありふれたことであるが、いくつかの患者については、ロイコトリエンのレベルが2次的に増加することによるプロスタグランジンの阻害が原因である。

#### 発明の分野

この発明は、硫酸化糖の、抗アレルギー剤、抗感染剤、抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗悪性腫瘍剤および抗炎症剤としての用途に関する。

#### 技術的背景

損傷した組織の炎症的な細胞事象によって炎症の増強を適切に説明することは困難であるが、そのプロセスには一般に特有なものであると認められているいくつかの特徴がある。これらの特徴としては、微小血管系の穿孔、血液成分の介在空間への漏洩、および白血球の炎症組織への移行がある。これらの特徴の外に、熱感できる特徴として、よく知られている臨床上の徴候の紅斑、浮腫、疼痛および疼痛が一般に付随して起こる。この複雑な反応中、ヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエン類、プロスタグランジン類、各種の走化性因子類、ブラジキニン、リンホカイン類、キニンと補体系、リソソーム酵素類および順式ヌクレオチドのような化学的媒介物（mediator）が局所的に遊離される。食細胞が損傷領域に移行し、細胞のリソソーム膜が破壊されて溶菌酵素を放出する。これらの現象はすべて炎症反応に関与している。

いくつかの薬剤が、炎症の発現を抑制するのに利用されているが、これらの薬剤としては、副腎皮質ステロイド、いわゆる非ステロイド抗炎症薬剤すなわちNSAIDからなる大きな一

また肝臓毒性と腎臓毒性および中枢神経系の副作用もこれら薬剤に共通のものである。

副腎皮質ステロイド類と特にグルココルチコイド類は薬理的効果と併せて強い抗炎症効果を有する。これらの薬剤は、血管の透過性を減少させ、その結果顆粒球の移行を減少させることによって、炎症作用初期血管相の炎症作用を特異的に阻害する。グルココルチコイド類も、間葉細胞の増殖と、プロチオグリカン類とコラーゲンを含む細胞間巨大分子の産生とを阻害して、後期の炎症作用と修復作用を阻害する。グルココルチコイドは、例えばマクロファージの機能、液性抗体の産生、細胞の免疫性、および時にはリソソーム酵素放出を阻害することは実験によって判明している。グルココルチコイドを全身的に使用する適応症は、副作用のために、補充療法は別として、非常に限定され、重篤な炎症リウマチ疾患と、気管支喘息と気力性体質のようなアレルギー性疾患の重篤な患者と、血液と腎臓と胃腸の免疫疾患の患者に制限しなければならない。局所の用途には副作用の危険は非常に少ないのでグルココルチコイドは、喘息の吸入治療法、皮膚病のほとんどすべての患者の皮膚への局所塗布、関節、滑液包、腱などへの注射、ならびに眼、耳および鼻の局所の抗炎症治療に広く用いられている。この局所使用に伴う最も重大な副作用は、皮膚と粘膜の萎縮、びらんおよび微生物の重複感染である。眼において、角膜の潰瘍化、緑内障、およびウイルスの重複感染はおそれられている重篤な副作用であるので、ステロイド類は実際に多くの患者には禁忌されてい

る。

その外の抗炎症薬には、ペニシラミン、クロロキン、金塩、および細胞増殖抑制剤がある。これらの薬剤の主な適応症は、重篤なリウマチ性関節炎である。これらの薬剤はすべて、全身的に投与され、多くの重篤な副作用を起こす。

したがって、炎症反応を抑制もしくは修正するために局所的および全身的に用いる別の薬剤が必要である。硫酸化糖質の、まず第一にスクラルファートは、胃と十二指腸の潰瘍の治療（米国特許第3,422,489号、ヨーロッパ特許第181816号および同第192640号参照）とイヌとネコの嘔吐と下痢の治療（ヨーロッパ特許第133880号参照）とに従来適用されている。また放射線の損傷をつけた形態のスクラルファートは、胃腸粘膜を画像化するための診断剤として用いられている。その理由は、その物質が、胃と上方の小腸中の潰瘍化領域に選択的に結合するからである（ヨーロッパ特許第107209号参照）。

American Journal of Gastroenterology, 80(3)巻, 206~208頁, 1985年の "Sucralfate: New Aspects in Therapy of Ulcers and Lesions" と、ストックホルムにおけるSecond International Sucralfate Symposium Together With the World Congress of Gastroenterologyとが、口内炎、潰瘍化潰瘍、反回性食道炎および胆汁反回性食道炎の治療と、アスピリンの潰瘍誘発効果を妨害する治療を含む各種の非潰瘍性用途にスクラルファートを使用することを示唆している。

#### 発明の要約

しばしば形成されるからである。また持続性の潰瘍もしくは炎症によって、疼痛、かゆみ、ひりひりする痛みなどの不快感が中程度の程度からひどくなることもある。皮膚と粘膜の炎症と上記のような類似の症状の治療に伴う問題を解決するために強力な研究がなされているにもかかわらず、十分に成功した治療法や予防法はまだ発明されていない。

抗炎症作用をもっているというスクラルファートのようなポリ硫酸化糖質の効力は、既刊の文献には、胃腸器官において、主として消化性潰瘍の治療にスクラルファートを使用することが開示されているにすぎない。

さらに、創傷の治療を促進するための硫酸化糖質の用途に関するヨーロッパ特許第220023号には、スクラルファートを創傷に適用した時、炎症反応を起こすと記載されている。また、創傷部の局所的な出血もしくは炎症を避けるには、0.1~1 mg/mlの低レベルのポリ硫酸化糖質のシクロオクタスルファートのカリウム塩の形態が好ましいと記載されている。このこととは反対に、この発明によって、スクラルファートを皮膚と粘膜に局所的に用いることによって、優れた抗炎症効果が得られたのである。この発明によってシクロオクタスルファートのカリウム塩が局所的および全身的に用いられた時に強力な抗炎症効果を有することが例証された。

生体外のモデルにおいて、スクラルファートの水性懸濁液が、これを投与すると、ヒトの正常な単核細胞からの、サイトカイン類であるインターフェロン $\alpha$ およびインターロイキン2のP

意外なことであるが、ポリ硫酸化糖質が、皮膚と粘膜の表面に局所的に塗布し、また全身的に注射すると抗炎症効果とその外に非常に興味深い効果を見出すことが見出されたのである。

したがって1つの態様において、この発明は、炎症もしくは感染症の発生の予防もしくは治療、非腫瘍の増殖性もしくは癌性皮膚の治療もしくは予防、皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の刺激もしくは大傷の予防もしくは治療、または皮膚、結合組織もしくは粘膜の老化の予防もしくは治療のために、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非胃腸粘膜面もしくは非口腔粘膜面に局所塗布するか、または動物もしくはヒトの、関節を含む組織への注射もしくは外科手術の創傷もしくは体腔への移植を行うための医薬；または伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾患の治療もしくは予防のために全身的注射をする医薬を；製造するための、硫酸化糖質、その塩もしくは糖化合物の用途に関する。

従来の皮膚の診療で一般に用いられている手段は、皮膚に刺激物を再々接触させることによって起こる風疹、発疹および火傷のような刺激と炎症の治療には不十分ことが多い。火傷の患者は、別のしかたで感染しがちなので、皮膚を迅速に直すことが望ましい。このことは、オストミイを有する患者にもあてはまり、この場合炎症を起こすことが多く、恐らく体の分泌物に長期間接触しているためと思われるが時には潰瘍を起こす。というのは現在用いられているオストミイの器具は完全に液密的ではなく、皮膚に対してシールされている場所に水分がしば

しばしば活性化産生を阻害するということが分かった。このことは、スクラルファートとおそらく溶解しイオン化した硫酸化糖質のシクロオクタスルファートが強力な抗炎症効果を見出すことを示唆している（実施例14）。

臨床動物実験により、シクロオクタスルファートのカリウム塩が、外科手術の創傷に局所的に塗布する時および静脈注射を行う時に、良好な耐容性を示すことが分かった。外科手術に続いてシクロオクタスルファートのカリウム塩の20 mg/kg溶液を、猫と犬に手術後、5 mg/kg体重の投与量で投与した。体腔が急速に正常化し、創傷は化膿も炎症もなく治癒した。同様の治療は、猫のインフルエンザに関連する慢性的鼻炎の治療および吸引肺炎の犬の治療に有効であった。これらの結果は、ポリ硫酸化糖質のシクロオクタスルファートが、強力な抗炎症効果と抗感染効果と考えられる効果を見出すと考えられる（実施例13）。

シクロオクタスルファートのカリウム塩が、光で誘発される紅斑に対して保護するために皮膚に局所的に塗布されると、インドメタシンに匹敵する抗炎症性効果を見出すことを、動物実験で例証することができた（実施例9）。

既知のスクラルファートの2%水性懸濁液の耐容性をラビットの目の試験で検査した。結膜、角膜もしくは目の周囲におけるどんな刺激や炎症反応の徴候もなかったため、試験物は眼を刺激しないと結論した（実施例11）。臨床で、この懸濁液は、犬と猫の目の皮膚の治療時に、顕著な抗炎症効果と抗

感染症効果を示した(実施例10)。

ヒトの臨床試験(実施例8)において、50%のスクラルファートを含有する粉末を、結膜切除した結果短い腸をもっている子供の重篤なおしめによる発疹の治療に用い、その後、その粉末をイレオストミイのまわりの潰瘍性皮膚の炎症の治療に用いた。すべての患者に、その効果は劇的でスクラルファートの強い抗炎症作用を示唆した。次の段階として、スクラルファートを含有する創傷用バスタを、足の潰瘍を処置するのに試験した。動脈硬化と静脈血行静止の病因の慢性潰瘍を研究の対象に選んだ。患者の約半数が、著しい創傷治癒を示した。しかし、もっともかがやかしい効果は、全患者が、痛みが軽減したことをすぐに報告したことと、組織の厚さと皮膚の炎症反応が創傷の周辺で減少したことである。

スクラルファートの考えられる抗炎症効果の観察に基づいて、各種の皮膚病にクリーム剤もしくは軟膏剤として局所的に投与する薬剤の試験が行われた。アトピー性皮膚炎、乾癬および中毒性手湿疹の処置をした際に著しい臨床効果が認められた。得られた効果は、ステロイドが反応する皮膚病の処置をする際にスクラルファートが、コルチコステロイドの効果に少なくとも匹敵する抗炎症効果を引き起こすことを示している(実施例8)。

シユクロースオクタスルファートとおそらくポリ硫酸化糖の全グループは、抗炎症活性と、創傷治癒効果もしくは組織刺激効果の活性との独特の組み合わせによって(ステロイドとNSAIDのような公知の抗炎症剤とは逆に)、従来の抗炎症薬

剤に代わるものとして使用されるべき興味ある新しい化合物群になった。さらに消化性潰瘍の治療に用いた後の副作用が全くないことが報告されているように、シユクロースオクタスルファートのアルミニウム塩体であるスクラルファートが極めて高い耐容性を有すること、および皮膚と粘膜に局所的に使う時にスクラルファートとシユクロースオクタスルファートが非常に高い耐容性を有することによって、シユクロースオクタスルファートと恐らく他のポリ硫酸化糖は通常の抗炎症薬剤の代替品として非常に魅力あるものになった。

さらに、シユクロースオクタスルファートのような硫酸化糖は炎症反応を修正もしくは阻止し、および/または組織再生工程を他の工程を遅らせて刺激することが期待される。しかし厳格には充分分かっていない。

1つの硫酸化糖であるスクラルファートは、消化性潰瘍を治療する際に、内用されると、潰瘍の表面に優先的に結合することが観察された。これは、硫酸化糖に共通の性質であり、上記の結合は、硫酸化糖の、プロテオグリカンとヒアルロン酸とに結合する性質の結果であると現在信じられている。これらの構造体は、多くの細胞の表面の成分であり、細胞を保護し、安定化して外細胞の表面をそのままに保持する。他の場合には、例えば真皮と支持組織において、プロテオグリカンとヒアルロン酸が細胞が埋包されている保護マトリックスを形成している。さらにいくつかの硫酸化糖、例えば硫酸ヘパリン、硫酸デキストランおよび硫酸キシロースはヒアルロニダーゼ阻害剤である。

ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸とグリコサミノグリカンのグリコシド結合を触媒的に切断する酵素である。それ故、ヒアルロニダーゼによって、ヒアルロン酸とグリコサミノグリカンが分解することによって、細胞表面もしくは支持マトリックス物質が崩壊して、細胞は、暴露され、腐敗体、炎症媒介物質、炎症剤、および腐蝕剤のような種々の薬剤によって損傷されるようになる。したがって、ヒアルロニダーゼを阻害することによって、硫酸化糖が、細胞表面と保護接続組織のマトリックスの再生を促進し、その結果抗炎症作用と組織再生作用を行うと考えられる。

ヒアルロン酸とグリコサミノグリカンの分解生成物も、炎症自体の媒介物質として作用し、上記の分解反応の阻害もしくは修正によって、シユクロースオクタスルファートと他の硫酸化糖は、炎症反応を阻害もしくは修正し、組織の再生を容易にしかつ修正する。

したがって、シユクロースオクタスルファートと他の硫酸化糖の上記の薬理効果は、上皮と粘膜のライニングを“強化すること”になると考えられる。抗炎症作用を行うのとは別に、細胞の外表面と結合組織マトリックスの上記の強化によって、細菌とウイルスが細胞と組織を通過しコロニーになるのが一層困難になる。直接の抗微生物効果の代わりに、間接的な効果は、シユクロースオクタスルファートもしくは他の硫酸化糖を粘膜と上皮の表面に塗布することによって得られる。したがってこれらの化合物は、皮膚と粘膜の細菌、ウイルスもしくは真菌に

よる感染症の治療において局所的に用いることができる。この抗微生物効果は、シユクロースオクタスルファートまたは他の硫酸化糖を外科処置と関連して、支持組織に直接塗布することによって利用することができる。多くの感染は、腐敗体自体によって産生されるかまたは誘発されたヒアルロニダーゼによって組織内に広がる。シユクロースオクタスルファートまたは他の硫酸化糖のヒアルロニダーゼ阻害効果は、かような感染が広がるのを防止すると考えられる。

かような抗炎症作用と抗感染作用は、さらに、医療装置を体内に移植もしくは挿入する時にさらに利用することができる。シユクロースオクタスルファートもしくは他の硫酸化糖を、装置の表面コーティングまたは装置自体の材料に組み込むことによって、装置のまわりで起こる、感染と血栓形成反応を含む炎症組織反応が少なくなる(実施例12参照)。かような技術を用いることができる装置の例は、尿道カテーテル、膀胱透析カテーテル、例えば尿管の腎臓カテーテル、静脈カテーテルと動脈カテーテル、電極、乳房摘出器具、ペースメーカー、中耳管、接頭レンズ、血管摘出器具、股関節置換器具などである。その外の利用には、アトミープレート、外科植器具などのような長期留皮膚もしくは粘膜上におかれる材料のコーティングがある。

さらにシユクロースオクタスルファートと他の硫酸化糖の細胞表面に対する“強化/修飾”効果は悪性の疾病の処置に利用できると考えられる。その例は、基底細胞癌、頸部異形成と頸部癌などのような表在する皮膚および粘膜の悪性腫瘍の、皮膚

部へのシクロロースオクタスルファートまたは他の硫酸化糖の局所塗布、および時には悪性疾患に対する外科処置を行った周囲の組織にシクロロースオクタスルファートと他の硫酸化糖を放出する緩衝剤を置くことによる治療である。シクロロースオクタスルファートまたは硫酸化糖の他の適切な製剤を血液流に注射することは、その細胞面修復作用によって、以下のような疾患に対して有効であると考えられる。すなわち、ウイルスもしくは類ウイルス体が血液細胞に感染することを特徴とする白血球および他のタイプの血液学的もしくは全身的な悪性疾患；アレルギー性血液疾患；AIDSおよび他のタイプのウイルス感染症；細菌性敗血症；およびマラリアと他のタイプの血液細胞をおかす伝染性疾患に対して有効である。また、シクロロースオクタスルファートまたは他の硫酸化糖は、全身投与を行って、免疫疾患を治療し、全身的な免疫応答を修復するのに使用することができると考えられる。後者のタイプの例はED(lupus erythematosus disseminatus)のようなコラーゲンの疾患、皮膚筋炎、類癌病、実形膵炎、硬皮症、膵肉腫症などである。

さらに、シクロロースオクタスルファートと他の硫酸化糖は、細胞面修復作用をもっているため、生体外での細胞培養物の増殖基地への添加物として有用である。

この発明は、さらに、医薬製剤、特に上記のどの用途にも用いる医薬製剤に関し、この製剤は、シクロロースオクタスルファートと他の硫酸化糖もしくはその塩もしくは糖体単糖、または

これらの化合物と医薬として許容される賦形剤とで構成されている。

さらに別の態様として、この発明は、非腫瘍の病態性もしくは悪性疾患の予防もしくは治療；皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の刺激もしくは火傷の予防もしくは治療；または皮膚、結合組織もしくは粘膜の老化の予防もしくは治療を行うために；皮膚、粘膜もしくは組織に対して治療上もしくは予防上有効な量の硫酸化糖もしくはその塩もしくは糖体を塗布することからなる、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非胃腸粘膜面もしくは非口腔粘膜面の炎症もしくは感染症の発現を予防もしくは治療する方法と、硫酸化糖またはその塩もしくは糖体の治療上もしくは予防上有効な量を、動物もしくはヒトに全身的に注射することからなる、動物もしくはヒトの、伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾患を予防もしくは治療する方法に関する。

この発明の重要な態様は特許請求の範囲から明らかである。

#### 発明の詳細な説明

この発明に従って用いられる硫酸化糖は、単糖の例えばキシロース、フルクトースもしくはグルコース；オリゴ糖の特に、シクロロース、ラクトース、マルトース、セロビオースのような二糖；またはデキストラン、ヘパラン、デルマトン、プロテオデルマトン、ヘパリン、コンドロイチン、アミロース、グルコサミン、グルコサミノグリカンおよびムコ多糖もしくはそのサブユニットのような多糖である。

の局所製剤の形態である。

局所塗布用に、製剤は、以下に示すような局所塗布に通常用いられる医薬用賦形剤を用いて、通常の医薬プラクティスにしたがって製造することができる。すなわち、賦形剤としては、ベクテン、ゼラチンとその誘導体、ポリ乳酸もしくはポリグリコール酸のポリマーもしくはそのコポリマー、メチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースもしくは硫酸セルロースのようなセルロース誘導体、グアーガム、アラビアゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、ベントナイト、寒天、カーボマー、ブラダラック、セラトニア、デキストランとその誘導体、ガチイゴム、ヘクトライト、イスバグラ・フスク、ポリビニルピロリドン、シリカとその誘導体、キサンタンゴム、カオリン、タルク、炭粉とその誘導体、パラフィン、水、植物油と動物油、ポリエチレン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロール、エタノール、プロパノール、プロピレングリコール(グリコール類、アルコール類)、固定油、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、マグネシウムもしくはカルシウムの塩(例えば塩化物、炭酸塩、重炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、酢酸塩、グルセパン酸塩もしくは酒石酸塩)が挙げられる。

またこの発明の製剤は、乳剤、安定化剤、保存剤などのような他の添加物を使ってもよい。

呼吸器疾患の治療に用いるために、この発明の製剤は、吸入用の粉剤、溶液もしくは懸濁液、スプレー製剤もしくは類似の

いくらかの患者の場合、硫酸化糖は非硫酸化多糖類の例えばヒアルロン酸のような他の創傷治療物質を組合わせて用いると有利な場合がある(実施例7参照)。

糖としては、ポリ硫酸化糖もしくは過硫酸化糖(perosulfated saccharide)が好ましく、このことは2つ以上、できればすべての糖含有分子が、炭水化物部分の置換基として存在していることを意味している。

いくつかの場合、硫酸化糖は、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の例えばNa、K、Ca、MgもしくはBaまたはAl、Zn、Cu、Zr、Ti、Bi、MnもしくはOで糖体化されるか、またはその金属との塩を形成する。現在好ましい塩は、カリウム塩とナトリウム塩である。

好ましいオリゴ糖類は、単糖類と二糖類である。この発明の組成物は、過硫酸化二糖、任意にシクロロースオクタスルファートを含むものが最も好ましい。

この物質は、例えば、ヨーロッパ特許第220223号に開示されているようにして製造される。

硫酸化糖はそのまま投与する場合があるが、一般に1以上の医薬的に容認される担体もしくは賦形剤と組合わせて、局所塗布もしくは全身塗布に適切な形態で提供される。換言すれば、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗料(solvo)、乳剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレッシングもしくはオストミイブレートのような液体、半固体もしくは固体

適切な製剤として製剤される。

ブラスター、スポンジ、ストリップ、パッドなどのドレッシングは、既剤もしくはガーゼもしくはポリマー物質のようなドレッシングの材料に、硫酸化糖の溶液もしくは懸濁液を含浸させ次いで乾燥させることによって製造できる。あるいは、硫酸化糖を含むペースト、ローション、クリームまたはゲルは、使用の直前に、簡便にドレッシング材上に流延することができる。

例えば、腫、鼻および眼の粘膜のような粘膜の治療用に、この発明の製剤は、例えば腫用の坐剤、ゲル剤、軟膏、溶液剤もしくは懸濁液剤または腫挿入剤、鼻用の溶液剤、懸濁液剤、ゲル剤、軟膏もしくは挿入剤、または眼用の溶液剤もしくは懸濁液剤、ゲル剤もしくは軟膏剤もしくは眼への挿入剤の形態で作製される。かような製剤は、上記のうちのいくつかの通常の賦形剤を用いる通常の医薬品プラクティスにしたがって製造することができる。

一般に、この発明の医薬製剤は、硫酸化糖を、全製剤に対し0.001〜99重量％、一般に0.01〜75重量％、さらに一般的に0.1〜20重量％、特に1〜10重量％含有している。特に、硫酸化糖がシクロクロースオクタスファートの場合、その製剤中の好ましい濃度は、0.5〜50％、特に例えば1〜10％ような0.5〜25％である。治療すべき症状の種類と重症度によるが、1日に1〜10回塗布するのが適切である。

特定の患者に用いられる硫酸化糖の濃度は、勿論、製剤の

種類と目的とする用途のみならず硫酸化糖の溶解特性に左右されるが溶解性および實質的に不溶性の硫酸化糖については製剤の粒子径と形態にも左右される。また粒子径が小さい懸濁液もしくは實質的に不溶性の硫酸化糖もしくはその結体の分配は、硫酸化糖の不溶性もしくは溶解性の塩もしくは結体は、たとえば、粒子径が200 $\mu$ m以下、さらに100 $\mu$ m以下の微細粉末の形態で用いるのが好ましいことが多い。いくつかの目的のために望ましい非常に小さい粒子径の例は、50 $\mu$ m以下、さらに20 $\mu$ m以下であり、いくつかの場合は、10 $\mu$ m以下さらには5 $\mu$ m以下である。

この発明の製剤は、硫酸化糖以外に次のような活性薬剤を含有していてもよい。すなわち、抗腫剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、駆虫剤、日焼け剤、ビタミンとビタミン誘導体もしくはその類似体、抗生物質、抗腫瘍薬誘導剤、血液凝固改質剤、防腐剤、鎮痛剤、局所麻酔剤または抗炎症剤である。

上記のように、硫酸化糖は、刺激、炎症もしくは火傷を含む皮膚、粘膜、もしくは組織の症状に関連する用途、または皮膚の腐敗化の予防に有用である。さらに外部の化学薬剤（例えばアレルギーまたは酸もしくは塩基のような腐蝕性物質）、または尿、汗もしくは胃腸の分泌物のような体の分泌物との接触、外傷、熱、電離放射線もしくは光（本願の明細書と特許請求の範囲では紫外線を含む）によって起こる皮膚の症状を硫酸化糖で治療するか；または上記の薬剤もしくは分泌物によってもたらされる皮膚の損傷を防止するために予防手段として硫酸化

糖を添加することが特に有利であることが分かった。

硫酸化糖を使用することが治療上もしくは予防上必要な特定の疾病の例は次のとおりである。

#### 皮膚病（くちびる、唇粘膜および肛門領域）

汗疹：例えば粘着ブラスターの貼布もしくは過剰の熱（日焼け、おしめ、運動）のような、余り危険でない皮膚刺激によって起こることが多い遮断された汗腺によってもたらされる急性の炎症性痒疹の生成と定義する。

間擦疹：紅斑、刺痛、浸軟およびいくつかの患者では、炎症性の亀裂を特徴とする対向する皮膚面の急性の炎症性炎症と定義する。

痒疹：患者が、かくことによって本能的に苦痛からのがれようとする、全般的もしくは局部的なそう痒感と定義する。

皸瘡と酒さ：脂漏性面皸、膿疱、丘疹および小丘疹を特徴とする皮膚病の炎症と定義する。

紅色陰癬のような表在性の細菌皮膚感染症；膿瘍とカンジダのような表在性の真菌感染症；単純疱疹、帯状疱疹、麻疹、水痘、止、尖痘；非特異的な、またはマイコプラズマ、クラミジア、カンジダ、トリコモナス族（Trichomonas）の真菌などによって起こるバギノーシス（Vaginosis）。

皮膚炎：紅斑、渗出液、かさぶた、スケーリングを特徴とし時には小疱を特徴とする、微生物の感染のあるなしにかかわらず、急性もしくは慢性的皮膚の炎症性炎症と定義する。接触皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、単純性

苔癬、薬疹発疹、結節性紅斑、多形性紅斑、接触性湿疹、扁平苔癬、乾癬、魚鱗癬、うっ血性皮膚炎、および手足の慢性皮膚炎が含まれる。

急性日焼けなどの表在性火傷と日焼けに対する保護剤。

潰瘍性、おしめ、オストミーパッドもしくは類似物、包帯、ブラスター、電極、カテーテルなどを皮膚上に直接おくことによる二次的な皮膚刺激。

圧力病に対する予防。

腫脹、痒、よう、汗疹炎および癢。

痔疾、肛門周辺のそう痒症および外陰炎。しわおよび老化皮膚および顔面に対する積極的かつ予防的な美容上の治療。

#### 呼吸器疾患

アレルギー性鼻炎：季節的もしくは多年性のくしゃみ、鼻漏、鼻充血、および結膜炎および咽喉炎が多いことが特徴。

急性鼻炎：鼻粘膜の浮腫、鼻の膿液および鼻づまり、ほとんどの場合かぜウイルスで起こる。

肺炎症：内因性もしくは外因性の気管支喘息、慢性気管支炎に対して二次的な肺炎症反応、肺膿瘍、肺線維症、グッドパスチュア症候群。

肺の炎症性反応。

#### 耳、鼻および咽喉の疾病

急性外耳炎、外耳のフルンケル症および耳真菌症。

外傷性および感染性の鼓膜炎。

急性エウスターキオ耳管炎。

急性炎症性耳炎。

急性および慢性の副鼻腔炎。

#### 眼の疾患

外傷もしくは異物または手術後の炎症によって起こる眼の領域の炎症。

眼瞼アレルギーと眼瞼炎：皮紋腫と底紋腫。

微生物が原因の急性と慢性のカタル性結膜炎。

アレルギー性（春季）結膜炎。

トラコーマ。

強膜炎、上物膜炎。

表在性斑点性角膜炎、樹枝状（ヘルペス性）角膜炎。

円板状角膜炎および角膜の創傷。

虹彩炎、虹彩毛様体炎。

下記疾患の抗アレルギー／免疫調節、抗炎症治療としての全身  
的I、V、治療

#### 結合組織の疾患

全身の紅斑性狼瘡、結節性多発動脈炎、硬皮症、多筋炎、皮膚筋炎、リウマチ様関節炎。

#### アレルギー／免疫疾患

過敏症、血毒症、播血性貧血、アレルギー／中毒性顆粒球  
症。

#### 悪性疾患

急性白血病、慢性骨髄球白血病、慢性リンパ球白血病、ホド  
キン病、リンパ肉腫、骨髄腫、あらゆる起源の転移性癌、転移

て破壊されると、ポリ硫酸化糖がその領域に特異的に結合する。  
この性質は、バリウム、ジルコニウム、チタン、オスミウム塩、  
またはシクロオクタスルファートもしくは他のポリ硫酸  
化糖のX線造影剤を用いてX線診断に用いることができる。

この発明を以下の実施例で説明するが、この発明を限定する  
ものではない。

（以下余白）

性骨髄腫。

#### 感染性疾患

AIDS、細菌性敗血症、全身的真菌感染症、リケツチア病、  
性ショック症候群、伝染性単球増加症、シトメガロウイルス  
感染症、インフルエンザ、ボリオ、マラリア、リーシュマニア  
症、トリパノソーマ症、トキソプラズマ症、ラッサ熱、黄熱病。

下記の菌毒性もしくは菌性疾患の局所注射もしくは移植治療  
もしくは局所塗布治療

site colli uteriの癌、頸部癌、子宮内腫瘍、あらゆる起源  
の癌の手術部位における癌、基底細胞癌。

下記の組織、骨、関節もしくは筋骨格の疾患の注射による治  
療。

腱炎、腱鞘炎、腱鞘組織炎、滑液包炎、腱鞘炎、筋炎、  
結合組織炎および上顎炎、過労と捻挫、ねじり、脱臼、手根ト  
ンネル症候群、筋膜炎、リウマチ様関節炎の滑膜炎、伝染性関  
節炎、arthritis uricaのmonoarthritis、腎臓炎、軟骨硬化症、  
リウター症候群、骨炎、骨髄炎。

外科手術部位における、抗感染効果と、抗炎症効果と、組織  
組織化／再生効果とを達成するための外科処置と関連する組織  
移植法。

上記のように、スクラルファートが胃潰瘍の治療に内用され  
ると、創傷の粘膜の表面に優先的に結合することが観察され、  
また、このことはポリ硫酸化糖に共通の性質と考えられる。  
従って、粘膜のライニングが、潰瘍もしくは悪性の作用によっ

#### 実施例1

次の成分から局所用粉末製剤を調製した。

スクラルファート	30g
ベクテン	10g
ゼラチン	10g
カルボキシメチルセルロース	10g

※アビックラボラトリーズ社（Abie Laboratories）、イスラ  
エルが粉末状で提供。

微粉末状スクラルファート（粒径2〜100μm）を他の微粉  
末成分（粒径<250μm）と十分に混合して粉末とした。

#### 実施例2

次の成分から局所用軟膏製剤を調製した。

スクラルファート	30g
ベクテン	10g
ゼラチン	10g
カルボキシメチルセルロース	10g
分留ヤシ油	60g

微粉末状スクラルファート（粒径2〜100μm）を他の微  
粉末成分と充分に混合した。得られた粉末に分留ヤシ油を加え  
て、適切なコンシステンシー（consistency）にして、粒子成  
分がほぼ均一な分散液を得た。

#### 実施例3

次の成分から局所用軟膏製剤を調製した。

スクラルファート	30g
----------	-----

ヒアルロン酸	0.5g
ベクチン	10g
ゼラチン	10g
CMC	10g
分留ヤシ油	50g

微粒子状スクラルファート（粒子径2~100 $\mu$ m）を他の微粒子状成分とよく混合した。得られた粉末に分留ヤシ油を加えて適切なコンシステンシイにして、粒子成分がほぼ略均一の分散液を得た。

## 実施例4

次の成分から局所用眼剤を調製した。

スクラルファート薬	2%
カーボボール934	0.5
マンニトール	5%
ベンザルコニウムクロリド	0.01%
EDTAナトリウム	0.05%
水酸化ナトリウム溶液	pH6にする
滅菌水	加えて100%とする

※ギュイリニ化学社（Guilini Chemie）、西独製の微粉末状スクラルファート（粒子径10 $\mu$ m）。

## 実施例5

眼科用製剤

次の成分から眼科用製剤を調製した。

スクラルファート薬	2%
-----------	----

プロピルメチルセルロース	0.35%
ベンザルコニウムクロリド	0.01%
EDTAナトリウム	0.05%
塩化ナトリウム	0.8%

滅菌水適量

※ギュイリニ化学社（Guilini Chemie）、西独製の微粉末状（10 $\mu$ m）。

## 実施例6

皮膚及び粘膜用の局所製剤を、スクラルファート粉末（粒子径50~100 $\mu$ m、ギュイリニ化学社（Guilini Chemie）、西独、製）5重量%と、セチルアルコール、羊毛脂精製品、ミリスチン酸イソプロピル、ツウイン80、スパン80、ダイメチコン（dimeticon）、グリセリン、ソルビン酸及び滅菌水の混合物とを混合して調製した。

## 実施例7

A) 次の成分から皮膚及び粘膜用局所製剤を調製した。

スクラルファート粉末薬	5%
パラフィン油、グリセリン、セチルアルコール	55%
4級アンモニウム化合物	0.7%
ステアリルアルコール	1%
ユーカリ油適量	

※ギュイリニ化学社、西独、製の微粉末状スクラルファート（ $\leq 10\mu$ m）。

## 実施例8

## ヒトの臨床試験

A) 先天性巨大結腸症（ヒルシュブルング病）を直すために手術を行った2名の幼児（男の子と女の子）に、紅斑、炎症および腫瘍を伴う重篤な皮膚病が発生した（腸が短くなったために、消化酵素と時には酸が接触したために起こったと考えられる）。実施例1の製剤を、おしめを交換する度に患部の皮膚に塗布した。治療して1日後に症状は劇的に改善され、治療後2~3日で皮膚病が完全に消失した。この治療を8ヶ月間続けた。手術後のはじめの4ヶ月間は、スクラルファート含有粉末の毎日の塗布が中断すると皮膚病が再発生した。しかし6ヶ月後は、治療は停止することが可能になり、例えば下痢の後に時々再発する程度であった。

B) 回腸フィステル（治療：イレオストミー）の周囲に潰瘍を発生した回腸フィステル有する腫瘍患者を実施例1の製剤で治療した。回腸フィステルのまわりに潰瘍を同様に発生した10名の他の患者からなる対照群を、同量のベクチン、ゼラチンおよびカルボキシメチルセルロースを含有する粉末製剤（すなわちスクラルファートなしの実施例1の製剤）で治療した。各患者に、2週間隔にわたって、オストミイバッグを交換する度に粉末を塗布した。

治療を始めてから3日後、スクラルファート含有粉末で治療した群の患者には、回腸フィステルの周囲に潰瘍は全く認められなかったが、一方、対照群の患者のうち7名は大なり小なり回腸フィステルまわりに潰瘍を示した。2週間の治療の後、ス

クラルファート含有粉末で治療した群の患者の1人は続く3日間の2つの期間に潰瘍化を生じ、患者の1人は死亡し、残りは全期間を通じて潰瘍を生じなかった。対照群中、2名の患者は全期間、潰瘍を生じなかったが、他のすべての患者は、続く2日間以上、潰瘍化と重篤な刺激が起こった。患者のうち2名は、全期間にわたって回腸フィステルまわりに潰瘍を生じた。

これらの試験に基づいて、この発明の製剤は、胃腸の分泌物によって起こる皮膚病、潰瘍及び類似の症状との治療に用いて成功すると結論した。試験B)はスクラルファートが、組成中の他の成分よりも、改善に関与していることを示している。

C) 出血性もしくは静脈うっ血性の慢性の腸部潰瘍がある14名の高齢者の患者（49~88歳、平均79歳）を実施例2の製剤で治療した。治療開始時に、壊死組織切除手術を行った。次いで創傷にペーストを充填し、腸部の皮膚の性質によって、創傷の領域をプラスチックフィルムもしくはパーチメント紙で覆った。一週間毎に取替える時に、過剰ペーストが存在する場合、肉芽組織を壊さないように過剰のペーストを注意深く除去して、その治療を繰返した。すなわち創傷は新しいペーストで充填し、創傷領域を覆った。7名の患者は、治療の2~3ヶ月後に完全に治癒したか、またはほとんど完全治癒に近い状態であった。創傷治療効果は、各対照の創傷の大きさを測定することによって評価した。治療の最初の1ヶ月間で、9名の患者の創傷の大きさが減少し、最初の傷の大きさは9名の患者について平均75%まで減少した。3名の患者では創傷の大きさについては全く

効果がなく、最後の2名の患は耐えなかった。創傷の痛みは、0=痛みなし～3=強い尺度で評価した。全患者について、一般に、創傷にペーストを塗布した後、数時間以内に痛みが著しく軽減した。周囲の組織の浮腫が減少し、創傷周辺の浸軟化炎症を起こした皮膚が治癒するのが観察された。ほとんどの創傷は、最初、フィブリン、膿および黄色の壊死部をもっていった。これらは、すべての患者において、治療後、感染していない、きれいな赤い肉芽組織を有する「赤い創傷」に変わった。ベースラインと、続く4週間の治療期間における痛みと焼かの平均スコアを第1表に示す。

	平均スコア (0=なし～3=強い)				
	ベースライン	1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
痛み	2.21	1.50	1.31	1.18	1.00
焼か	1.92	1.38	1.19	0.67	0.50

慢性の脚部の潰瘍に局所的に用いたスクラルファートは、明確な創傷治癒効果をおこすようである。同時に、スクラルファートの創傷用ペーストの顕著な抗炎症効果があった。すなわち、組織中の浮腫が減少し、創傷まわりの炎症をおこし浸軟した皮膚が治癒した。

D) 各種の皮膚病に対するスクラルファートの抗炎症効果を、アトピー性皮膚病、乾癬、中毒性手湿疹および毛包炎の成人患者について評価した。5種類のスクラルファート粉末を含

潤炎の症状が全くなくなったという意味で治癒した。乾癬の患者は、2～4週間の治療後改善が認められ、その改善は、すべての患者について、全治療期間中、維持された。中毒性手湿疹の患者は1週間後改善を示し、3人の患者が完全に治癒した。あごひげの毛包炎についても、2～3ヶ月間の治療期間で良好な効果を示し、外陰部腫瘍の症状の女性は、そのそう痒症がなくなった。156患者月の全期間にわたるスクラルファート軟膏での治療中副作用は全くみられなかった。

幾人からの臨床患者において、スクラルファートを皮膚と粘膜に同所塗布すると、著しい抗微生物効果が観察された。

E) 表在性の真菌皮膚感染症(脚癬)の2名の患者に、実施例6のスクラルファート製剤を塗布した。1日後に著しい改善があった。スクラルファート製剤の1日に2回3日間塗布したところ、皮膚には真菌感染症の臨床的徴候は全くなくなった。

F) 感染症の疑いのある重篤な長期にわたる非特異的な腫瘍にかかっている2名の女性に実施例7のスクラルファート製剤を投与した。その軟膏を1日に2回患部部に塗布した。2週間の治療後、両方の患者が臨床的に完全に治癒した。両患者共に、ステロイドと抗微生物剤を含むあらゆる種類の局所治療を以前に受けていたが、何年もの間効果がなかった。

G) 実施例6のスクラルファート軟膏を口唇ヘルペス症に局所用した。軟膏を1日に6回塗布し、治療はヘルペスが発疹したできるだけ早く開始した。4名の若い女性について評価した。4名の全患者について治療は成功して、痛みが減少し、

特表平4-500798 (10)

有する製剤を、カミツレ(5%)とアルニカ(4%)の草エキスを含有する歯粉の賦形剤と混合した。得られた軟膏を朝と夕方に塗布した。第2表に、試験に含まれる患者の治療についての人口統計学的データと診断の結果を示す。

第2表

診 断	患者の数	性別	年齢	診断試験期間(月)
アトピー性皮膚炎	8	女	18-44	1-8
" "	8	男	21-33	1-5
乾癬(汎発性)	3	男	33-39	1-4
" "	5	女	18-28	2-8
乾癬(局所性)	6	男	19-31	1-6
" "	7	女	22-33	1-8
中毒性手湿疹	5	女	33-43	5-8
毛包炎(あごひげ)	7	男	33-68	2-3
肛門・外陰部そう痒症	4	女	48-71	6

スクラルファートの軟膏を1日に2回局所塗布したところ、51名の患者全体が改善もしくは完全治癒した。局所乾癬を有する2名の女性以外の全患者とあごひげ毛包炎の7名の男性は、以前に、ステロイドで広範囲の局所治療を受けていた。アトピー性皮膚炎の患者には、10～20年間の病歴があり、全員がステロイドの使用後反復現象を起こしていた。スクラルファートの軟膏による治療10日後には著しく改善され、アトピー性皮膚炎の患者14名中10名が、最高8ヶ月間の治療期間中、皮

疹の発生が減少した。皮膚は、治療開始後、2～4日間以内に完全に治癒した。

II) 実施例6のスクラルファート軟膏を尋常性ざ瘡の治療で試験した。16～20歳の3名の女性に、朝と晩に局所に軟膏を塗布した。治療の1日後皮膚の炎症反応が著しく減少し、1週間後、小瘡の数が減少した。3名の患者全員が、ビタミンAと全身の抗生物質を含む多種類のほろ治療を以前に試みていた。スクラルファートは、より持続的な効果があった。そして、最高3ヶ月間の治療期間中反復現象は全くなかった。

I) 実施例8 D)に記載したスクラルファート軟膏を、眼のまわりの顔面のしわに試験した。38～45歳の5名の女性がこの軟膏を1日2回使用したが、1～2週間の治療後有益な効果が報告された。

#### 実施例9

\*モルモットによる紫外線日焼け(紅斑)の試験

12頭の若い成熟SPFアルビノモルモット(雄と雌、10週令、体重350～400g; Møllegaard Breeding Control Ltd. 社から入手したDunkin Hartley 系統)を用いた。

動物を、不透明のPPL(IV型)かごに2～3頭づつ、雄と雌を分けて収容した。またこのかごはベレット飼料"2113アルトロミン(2113 Altromin)"とビタミンCで強化した水道水には自由に近づけるようにした。室温は21±2℃に相対湿度は55±15%に設定した。空気は1時間に6回変え、光は5～18時間照射した。順応期間は1週間であった。

対照物質は10重量%インドメタシンのPEG400懸濁液で、試験物質はシュクロースオクタスルファートで、そのカリウム塩のPEG400による1、3及び10重量%懸濁液の形態であった。対照賦形剤はPEG400であった。

治療の前日に、動物の両後肢の毛をかりとり、電気かみそりでそり上げた。次の日に、麻酔をかけていない動物を、光にさらされている側と対向する側に固定した。直径4cmの2つの開口を有するゴムシート(各々約12.5cm<sup>2</sup>)を各動物の毛をかりとってそり上げた後肢上に置いて、体の他の部分は、2つの治療部位以外は紫外線から動物を保護するために覆った。次いで一度に2頭のモルモットに、紫外線灯(TI 20/12、JVB、Phillips社)からの光を8cmの距離で20分間照射した。

2つ紅斑治療部位(各々約5cm<sup>2</sup>)の中心に、0.05mgの試験物質、対照物質もしくは賦形剤をそれぞれ塗布した。塗布した後、約30秒間、指先で物質を皮膚にすりこんだ。予防効果を確認するために、塗布は紫外線曝露する30分前に行った。

正の試験グループ中の12頭の動物の24の後肢の各々を、試験物質と、正の対照物質としての10%インドメタシンもしくは賦形剤との両方で治療した。後肢当たり2物質の塗布は、後肢の真皮の解剖上及び構造上の差異による変化する、無作為の並びの質を支持するために特定のシステムに従って行われた。

紫外線曝露を停止してから、2、4、6および24時間後に、治療部位を採取し、以下の尺度で評価した。

紅斑(ER)の減少	スコア
ERの目視しうる痕跡なし	0
わずかに識別できるER	1
かすかな非融合性ER	2
顕著な非融合性ER	3
塗布領域を超える、顕著な非融合性もしくは融合性のER	4
均一なER	5
塗布領域を超える均一なER	6

動物は無作為に採取し、各物質についての紅斑減少スコアを平均した。賦形剤対照の平均値を、正対照の平均値と試験物質の平均値のそれぞれから引算し、正味の紅斑減少活性を得た。

以下のような紅斑減少活性が見出された。

賦形剤(PEG 400)	0%
正の対照(インドメタシン10%)	100%
試験物質1%(シュクロースオクタスルファート)	5%
試験物質3%(シュクロースオクタスルファート)	12%
試験物質10%(シュクロースオクタスルファート)	82%

用量-反応関係は問題の試験物質を共に示し、動物数は非常に少ないが、この実験でシュクロースオクタスルファートは、インドメタシンと同程度にモルモットの目撃した(紫外線照射)皮膚の紅斑を減少すると結論することができる。

実施例10

本犬と猫の眼と鼻へのスクラルファートの調剤

実施例5の調剤を、恐らく感染とアレルギー反応が原因と思われる慢性的赤い眼をした20頭の犬で評価した。眼の調剤を内服薬の下に、朝と夕方に適用した。20頭の動物のうち14頭が治療に反応したが、そのうちの5頭は、クロラムフェニコールとフシジンを含む眼の局所用抗生物質による以前の治療には反応していなかった。効果は1〜5日後に見られ、治療期間はその患者について2〜3週間であった。同じ調剤を、純血種の猫の涙腺慢性うつ血の治療に用いた。10頭の猫について試験したが10頭の猫全部が、治療の2〜3日以内に涙の流出がなくなり完全に治癒した。この治療効果はステロイドによる治療で得たのと少なくとも同等に良好であった。最後に、同じ調剤を、上部気道流路の慢性再発性感染症の3頭の猫に対して鼻の調剤として使用した。1頭を外鼻孔に朝と夕方に用い、他の2頭は全く行わなかった。3頭の猫全部が、治療を始めて2〜3日後、空気流路感染症の症状がなくなった。

実施例11

ネスクラルファートの眼用調剤のウサギの眼の耐性テスト  
実施例5のスクラルファート眼用調剤の一次の眼の刺激効果をウサギで試験した。この試験は4頭のSPFアルビノ種の雌のウサギについて行った。左眼だけを治療し、右眼は非治療の対照とした。眼の下側のまぶたをおだやかに引っ張って眼球からはなれさせ、中に試験物質を入れるカップを形成させて、約0.1mgの試験調剤を入れた。次に両まぶたを約1秒間おだやかに

に合わせた。眼を検査し眼の反応のグレードを1時間後に記録した。24時間後に、oculogiliae (fluorescein)を点眼する前後に検査を行った。検査を行った後、眼を2.0mgの0.9%塩化ナトリウム溶液ですすいだ。眼は治療してから48時間と72時間後に検査した。内眼虹彩および結膜(分泌物を含む)を検査し、反応と変化を観察してスコアをつけた。結膜のわずかな分泌物が最初の検査で、2頭のラビットにみとめられた。結膜、虹彩または内眼の反応は、24.48および72時間後の検査時のいずれのウサギにもみとめられなかった。

内眼の不透明度、虹彩の腐敗、結膜の赤いことおよび結膜の浮腫(結膜浮腫)について、各種の異なる標準の判定基準によって決定された平均スコア値はすべて0.0であった。

Official Journal of the European Communities, L257, 1983の判定基準, the directive of the commission, 82/467/EEC, 1983年7月29日と、上記平均値によれば、2%水性懸濁液中の試験スクラルファートは、眼の刺激剤には分類されないとは結論される。

実施例12

ネスクラルファートでコーティングした中心静脈カテーテルによる、血栓形成の防止

中心静脈シリコン樹脂カテーテルによる血栓の形成について、モルモットモデルで、スクラルファートのコーティングのあるなしで試験した。筋肉組織内にうえこんだこのカテーテルに対する局所組織反応も試験した。8本のシリコン樹脂カテ

特表平4-500798 (12)

ーテル (French Silicone, Duracore Medical Products A/S, オーダンスから入手) を用いた。各カテーテルは長さが約15cmであった。4本のカテーテルは、浸漬コーティング法を用いて、スクラルファートの濃縮懸濁液 (40重量%) でコートし、放射線で凝固した。

シリコーン樹脂カテーテル (2mm) を、外科手術で頸静脈に挿入して、先端をbicuscular junctionのレベルまで到達させた。カテーテルの外方端を曲げて静脈に近い筋肉組織に固定した。皮膚を常法によって閉じた。2本の他のカテーテルを最長背筋の腰の部分に横方向に挿入した。各カテーテルは、小さな中間皮膚の側を通じて挿入し、別の小さな皮膚を通じて外に出して、次いで最初の皮膚の側から引出して皮下をくぐらせる。第1号のモルモットには、コートしたカテーテルを右側に挿入し、コートしていない対照のカテーテルを左側に挿入し、第2号のモルモットには、カテーテルの位置を逆にした。

両方のモルモットは外科処置をしてから1週間後に麻酔をかけて、全麻血を行った。血管内のカテーテルまわりと静脈の血栓の塊の量を記録した。筋肉内に挿入したカテーテルを取出し、カテーテルカナルまわりの筋肉組織片と皮下組織片を分離し、固定して顕微鏡検査を行った。

外科処置から全麻血までの1週間の間に、カテーテルに対する明らかな反応の徴候は全くみとめられなかった。カテーテルの前方端に見えられた血栓の現象は次のとおりである。

剤5mgを静脈注射で投与した。手術後、体温の上昇は見られず、好中球 (白血球) が急速に減少し、体力の急速な回復がみられた。

外傷性創傷と腫を擬似した犬に創傷部に局所的に、20mg/mlの試験製剤を1ml投与した。手術後、化膿せずに急速に治癒した。

子宮を摘出した猪に体重1kg当たり試験製剤5mgを静脈注射で投与したが、手術後、手術の傷口に炎症性反応はみられなかった。

関節炎の外科的治療をした犬2匹に、手術の際に関節とそのまわりの組織に試験製剤5ml (濃度: 1mg/ml) を局所的に適用した。術後、関節に殆ど腫脹はみられず、手術して1日後、犬達は自分の脚で立つことができた。

猪のインフルエンザによる慢性鼻炎に苦しむ5匹の猪に試験製剤を1mg/mlの濃度で、1mg/kg体重の用量で1回静脈注射し、同製剤を各外鼻孔 (Nostril B.D.) に1滴ずつたらして同所適用した。4匹の猪の症状が大きく改善され、鼻の分泌物が減り、水っぽさがなくなり、白血球増加が減った。

胃腸炎による嚥下性肺炎に患った1匹の犬に試験製剤を20mg/mlの濃度で5mg/kg体重は、D.の用量で静脈注射により投与した。2日後、体温は正常で、肺結による肺の硬化は改善され、4日後呼吸困難と咳は消失した。

外科手術の傷口に、ポリ塩化化糖、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩を局所適用 (塗布) するかまたは静脈注射で投与しても、いずれの被検体にも耐性の徴候は全然あら

モルモットの番号	カテーテル	血栓の重量 (g)
1	右 (コートしたもの)	0.49
1	左	1.71
2	右	0.18
2	左 (コートしたもの)	0.05

皮下組織において、どのカテーテルカナルのまわりにも反応はみとめられなかった。右側と左側の両方からの筋肉組織において、非常にうすい灰色の部分がかテーテルカナルまわりにみとめられた。この点について、左右の側の間に差はなかった。顕微鏡検査の結果、球状細胞が多い皮下膜と小さな凝結物がカテーテルカナルにそって見出され、周辺の結合組織には、異物の巨大細胞がみとめられた。これらの点については、コートした部位と、対照の部位とでは、有意差は全くなかった。

#### 実施例13

シュクロースオクタスルファートのカリウム塩の臨床作用をイヌやネコの各種の感染症/炎症性疾患について試験した。動物はベトナムから捕獲され、かつこのように治療された疾病は、臨床的関連状況を反映している。カリウム塩20mg/mlの滅菌溶液を次の被検動物に用いた:

骨折大骨を接合した犬に体重1kg当たり試験製剤5mgを静脈注射で投与した。手術後、炎症または感染による体温の上昇または他の臨床徴候はみられなかった。

慢性子宮内膿瘍で子宮を全摘出した犬に体重1kg当たり試験製

剤5mgを静脈注射で投与した。手術後、体温の上昇は見られず、好中球 (白血球) が急速に減少し、体力の急速な回復がみられた。

#### 実施例14

ヒトの正常な単核細胞から自然発生的及び誘導受身血球凝集 (PHA-induced) 産生によるインターロイキン-2 (IL-2) 及びγ-インターフェロン (IFN-γ) の産生に対するスクラルファートの作用を試験した。原粉末化したスクラルファート (10μm) の水性懸濁液100mg/mlを10、1及び0.1mg/mlに希釈した。その結果、スクラルファートはそれ自身によりこれら2つのシトキンの産生を活性化しないことを示した。IL-2 (4.40.780/ml) 及びγ-IFN (0.100, >1000/ml) のPHA活性化産生を用量的に関連的に抑制した。この生体外モデルで試験する時、スクラルファートは抗炎症作用を示すことが結論づけられた。

スクラルファート100mg/mlの貯蔵懸濁液には沈降物があり、スクラルファートの10、1及び0.1mg/mlの希釈液を調整する時、主に上澄液を使用した。従って上記の抗炎症作用は、主として溶解状態のスクラルファートに基づくものであり、スクラルファートは殆どイオン化したシュクロースオクタスルファートとアルミニウムイオンの形態で別々に存在していると考えられる。従ってこの生体外モデルで示された抗炎症作用は、殆どポリ塩化化糖、シュクロースオクタスルファートに基づく作用であるといえる。

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成2年6月20日

特許庁長官 吉田 文 毅 殿

## 1. 国際出願の表示

PCT/DK88/00217

## 2. 発明の名称

硫酸化糖類の用途

## 3. 特許出願人

住 所 デンマーク、ディケー-1900 ヘレラツプ、  
ストランドバイエン 132  
名 称 ブーク メディテツク エイ/エス  
代表者 ブーク、ニールス  
代表者 ヨルゲンセン、ブレベン ルード  
国 籍 デンマーク

## 4. 代理人 〒530

住 所 大阪市北区西天満5丁目1-3クオーター・ワンビル  
電話(06)365-0718  
氏 名 井理士(6524) 野 河 悟太郎

## 5. 補正書の提出年月日

1990年1月3日

## 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

方式 審査 特許庁

1通

類、特に硫酸化された単糖もしくは二糖である請求項1~4のいずれか1つに記載の用途。

8. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請求項5記載の用途。

7. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、酸化されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属(例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム)またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基(例えばアミノ酸)である請求項1記載の用途。

8. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項5記載の用途。

9. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム錯塩であるスクラルファートである請求項6記載の用途。

10. 医薬が、皮膚もしくは粘膜への局所適用に適切な、例えば、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗剤、乳濁液剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレーシングもしくはオストミープレートの形態である請求項1~9のいずれか1つに記載の用途。

11. 医薬が、製剤に対して、0.001~99重量%、一般に0.01~75重量%、さらに一般に0.1~20重量%の量の硫酸化さ

## 請求の範囲

1. 炎症もしくは感染症の発現の予防もしくは治療、非特異的創傷もしくは慢性皮膚病の治療もしくは予防、皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の創傷もしくは火傷の予防もしくは治療、または皮膚、結合組織、上皮ライニングもしくは粘膜の老化の予防もしくは治療のために、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非胃腸粘膜面、非口腔粘膜面もしくは上皮表面に局所塗布するか、または動物もしくはヒトの、関節を含む組織への注射もしくは外科手術の創傷もしくは体腔への移植を行うための医薬;または伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾病の治療もしくは予防のために全身的注射する医薬を製造するための硫酸化された単糖、二糖もしくはその塩もしくは結体の用途であり、但し医薬が創傷として発現する症状の治療に用いられ、かつ硫酸化された単糖もしくは二糖がスクラルファートでない場合は、医薬中の硫酸化された単糖もしくは二糖の濃度が約1%(W/V)である用途。

2. 糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される単糖である請求項1記載の用途。

3. 糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項1記載の用途。

4. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、非硫酸化多糖の、例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項1記載の用途。

5. 単糖もしくは二糖が、ポリ硫酸化された単糖もしくは二

糖もしくは二糖からなる局所用製剤の形態である請求項1~10のいずれか1つに記載の用途。

12. 粘膜が、腔、鼻もしくは眼の粘膜である請求項1記載の用途。

13. 医薬が、腔坐薬、タンポン、腔洗浄用懸濁液、腔用の錠剤もしくはトローチ、腔用のクリームもしくはゲルもしくは軟膏、鼻用挿入剤、鼻用の塗剤もしくはスプレー剤、鼻用の軟膏もしくはゲル剤、または眼用滴剤、眼用塗剤、眼用ゲル剤もしくは眼用挿入剤のような、腔、鼻、もしくは眼への塗布に用いるのに適切な形態である請求項12記載の用途。

14. 硫酸化された単糖もしくは二糖もしくはその塩もしくは結体を、医薬として許容される担体もしくは賦形剤とともに含有する、特に、皮膚、非胃腸粘膜面、非口腔粘膜面、非肺粘膜面もしくは上皮表面に局所塗布するための医薬製剤。

15. 鼻、呼吸器官、眼、耳、腔、外陰部の粘膜;くちびると肛門周辺領域のような境界領域;および皮膚に局所塗布するよう設計されている請求項14記載の医薬製剤。

16. 腔坐薬、タンポン、腔洗浄用懸濁液、腔用の錠剤もしくはトローチ、腔用のクリームもしくはゲルもしくは軟膏、鼻用挿入剤、鼻用の塗剤もしくはスプレー剤、鼻用の軟膏もしくはゲル剤、または眼用滴剤、眼用塗剤、眼用ゲル剤もしくは眼用挿入剤の形態である請求項15記載の医薬製剤。

17. 糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される単糖である請求項14記載の医薬製剤。

18. 糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項14記載の医薬製剤。

19. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、非硫酸化多糖の例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項14～18のいずれか1つに記載の医薬製剤。

20. 多糖もしくは二糖が、ポリ硫酸化された単糖もしくは二糖であり、特に過硫酸化された単糖もしくは二糖である請求項14～19のいずれか1つに記載の医薬製剤。

21. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請求項20記載の医薬組成物。

22. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、錯化されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム）またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基（例えばアミノ酸）である請求項14～18のいずれか1つに記載の医薬製剤。

23. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項21記載の医薬製剤。

24. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム錯塩であるスクラルファートである請求項21記載の医薬製剤。

ることからなる、体腔のライニングを含む、動物もしくはヒトの皮膚、非口腔粘膜面、非口腔粘膜面もしくは上皮面の炎症もしくは感染症の発現を予防もしくは治療する方法。

28. 硫酸化された単糖もしくは二糖またはその塩もしくは糖体の治療上もしくは予防上有効な量を、動物もしくはヒトに全身的に注射することからなる、動物もしくはヒトの、伝染性、悪性もしくはアレルギー性/免疫性の疾病を予防もしくは治療する方法。

29. 糖が、キシロース、フルクトースおよびグルコースからなる群から選択される単糖である請求項27もしくは28に記載の方法。

30. 糖が、シュクロース、ラクトース、マルトースおよびセロビオースからなる群から選択される二糖である請求項27もしくは28に記載の方法。

31. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、非硫酸化多糖の、例えばヒアルロン酸と組合わされる請求項27または28に記載の方法。

32. 単糖もしくは二糖が、ポリ硫酸化された単糖もしくは二糖の、特に過硫酸化された単糖もしくは二糖である請求項27～31のいずれか1つに記載の方法。

33. ポリ硫酸化糖がシュクロースオクタスルファートである請求項32記載の用途。

34. 硫酸化された単糖もしくは二糖が、錯化されるかまたは塩を形成する物質が、金属の例えばアルカリ金属もしくはア

ルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム）またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基（例えばアミノ酸）である請求項27または28に記載の方法。

25. 皮膚への局所適用に適切な、例えば、 剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗剤、乳剤、液剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレッシングもしくはオストミープレートの形態か、または溶液剤もしくは懸濁液剤のような全身注射に適切な形態である請求項14～18および17～24のいずれか1つに記載の医薬製剤。

26. 硫酸化された単糖もしくは二糖を、製剤に対して0.001～99重量%、一般に0.01～75重量%、さらに一般に0.1～20重量%、とくに1～10重量%の量で含有する局所用製剤の形態か、または硫酸化された単糖もしくは二糖を、溶液剤もしくは懸濁液剤に対して、0.01～75重量%、より一般的に0.1～20重量%、とくに0.5～10重量%の濃度で含有する溶液剤もしくは懸濁液剤の形態である請求項14～25のいずれか1つに記載の医薬製剤。

27. 非静脈的腐蝕性もしくは悪性皮膚の予防もしくは治療：皮膚、結合組織もしくは非口腔粘膜の創傷もしくは火傷の予防もしくは治療：皮膚、結合組織、上皮ライニングもしくは粘膜の老化の予防もしくは治療；または創傷の治療を行うために：皮膚、粘膜もしくは組織に対して治療上もしくは予防上有効な量の硫酸化された単糖もしくは二糖もしくはその塩もしくは糖体を塗布し、但し治療すべき症状が創傷として発現し、硫酸化された単糖もしくは二糖がスクラルファートでない場合は、硫酸化された単糖もしくは二糖を約1% (1/10)の濃度で塗布す

ルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはバリウム）またはアルミニウム、亜鉛、銅、ジルコニウム、チタン、ビスマス、マンガンもしくはオスミウム、または有機塩基（例えばアミノ酸）である請求項27または28に記載の方法。

35. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのカリウム塩もしくはナトリウム塩である請求項33記載の方法。

36. ポリ硫酸化糖が、シュクロースオクタスルファートのアルミニウム錯塩であるスクラルファートである請求項33記載の方法。

37. 硫酸化された単糖もしくは二糖もしくはその塩もしくは糖体が、粉剤、ペースト剤、軟膏、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、塗剤、乳剤、液剤、溶液剤、懸濁液剤、スプレー剤、スポンジ、ストリップ、プラスター、パッド、ドレッシングもしくはオストミープレートとして適用される請求項27、29および30のいずれか1つに記載の方法。

38. 硫酸化された単糖もしくは二糖もしくはその塩もしくは糖体を、培養物の増殖基地に添加することからなる組織培養物を増殖させる方法。

International Application No PCT/DK88/00217

Form PC703A/PS 1000000 (Rev. January 1982)

From PST 85A-472, substantiated about 194 January 1985

Form OCT 65-4750 (Rev. 10-20-1960)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 9/107	F	7624-4C
31/70	ABF	9164-4C
31/725	ADA	9164-4C
47/36	Z	7624-4C

優先権主張 ⑥1988年9月9日⑥デンマーク(DK)⑥5054/88  
 ⑦発 明 者 ブーク、ニールス デンマーク、ディケイ-2900 ヘレラツプ、ストランドベイエ  
 122